

Marcin Kopka

## Antagoniści CGRP w leczeniu napadów migreny

### CGRP antagonists in treatment of migraine attacks

Klinika Neurologii, Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Marcin Kopka, Klinika Neurologii, Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej, ul. Krasieńskiego 54/56, 01-755 Warszawa, e-mail: mkopka@wiml.waw.pl

#### Streszczenie

Lekami z wyboru w umiarkowanych lub ciężkich napadach migreny są tryptany. Szacuje się, że nie są one skuteczne u jednej trzeciej chorych. Ponadto tryptany są przeciwwskazane u chorych ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego. Peptyd związany z genem kalcytoniny (*calcitonin gene-related peptide*, CGRP) jest neuropeptydem składającym się z 37 aminokwasów. Sugeruje się, że odgrywa istotną rolę w patofizjologii migreny. Opisano zwiększenie stężenia CGRP podczas napadów migreny oraz klasterowego bólu głowy. Ponadto wykazano, że dożylnie podanie CGRP wywołuje migrenopodobne bóle głowy u podatnych osób. Podanie tryptanów normalizuje podwyższone stężenie CGRP. Na podstawie powyższych danych sformułowano hipotezę, zgodnie z którą blokowanie receptora CGRP może skutecznie przerwać napad migreny. Pierwszym badanym u chorych na migrenę antagonistą receptora CGRP był olcegepant. Chociaż potwierdzono jego skuteczność, to prace nad dalszym jego rozwojem wstrzymano z uwagi na trudności z opracowaniem formy doustnej. Pierwszym antagonistą CGRP dostępnym w postaci tabletek był telcagepant. Pomimo obiecujących danych klinicznych prace nad nim wstrzymano z uwagi na obawy dotyczące jego toksycznego wpływu na wątrobę. W tym roku opublikowano wyniki badania trzeciej fazy nowego antagonisty receptora CGRP – ubrogepantu. Jego skuteczność porównywalna jest z tryptanami, a profil działań niepożądanych porównywalny z placebo. Nie odnotowano poważnych objawów ubocznych u leczonych nim chorych. Antagoniści receptora CGRP nie obkurczają naczyń i mogą być stosowani u chorych ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, u których przeciwwskazane jest stosowanie tryptanów. Wyniki badań skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania antagonistów CGRP są obiecujące i jest nadzieja, że w przyszłości poszerzą możliwości skutecznego doraźnego leczenia migreny.

**Słowa kluczowe:** migrena, CGRP, leczenie

#### Abstract

Triptans are the drugs of choice in moderate to severe migraine attacks. It is estimated that they are ineffective in one-third of patients. Furthermore, triptans are contraindicated in patients with cardiovascular diseases. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) is a 37-amino-acid neuropeptide. It has been suggested that it plays a critical role in migraine pathophysiology. Increased CGRP levels have been reported during migraine and cluster headache attacks. Furthermore, it was shown that intravenous CGRP induces migraine-like headaches in susceptible individuals. Triptans decrease elevated CGRP level back to normal. Based on these findings, it was proposed that blockage of CGRP receptors may be effective in aborting a migraine attack. Olcegepant was the first CGRP antagonist investigated in patients with migraine. Despite confirmed efficacy, its development was discontinued due to the difficulties in producing an orally available formulation. Telcagepant was the first CGRP antagonist available in tablets. Despite promising clinical data, the clinical development program for the drug was discontinued due to concerns about liver toxicity. This year, the results of phase III trial on ubrogepant, a new CGRP antagonists, were published. Its efficacy is comparable to that of triptans, and its adverse event profile is similar to that of placebo. No serious adverse reactions were reported in patients treated with this drug. Since CGRP antagonists do not show vasoconstrictive properties, they may be used in patients with cardiovascular diseases, in whom triptans are contraindicated. The studies on the efficacy and tolerability of CGRP antagonists are promising, and it is hoped that they will expand the possibilities of effective abortive treatment of migraine.

**Keywords:** migraine, CGRP, treatment

## WPROWADZENIE

**M**igrena definiowana jest jako nawracający ból głowy przejawiający się napadami bólu o pulsującym charakterze, trwającymi od 4 do 72 godzin, z towarzyszącymi nudnościami i/lub nadwrażliwością na hałas i/lub światło, nasilającymi się podczas zwykłej aktywności fizycznej [Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2018]. Wprowadzenie selektywnych agonistów receptora serotoninowego 5-HT (tryptanów) rozszerzyło możliwości terapeutyczne leczenia objawowego migreny (Perry i Markham, 1998; Plosker i McTavish, 1994). Stanowią one leczenie pierwszego rzutu u chorych z migrenowymi bólami głowy o nasileniu umiarkowanym lub silnym, u których dotychczasowe leczenie przeciwbólowe okazało się nieskuteczne (Silberstein, 2000). Szacuje się, że u co trzeciego chorego leczenie tryptanami nie przynosi efektu, a u prawie połowy pacjentów w ciągu 24 godzin dochodzi do nawrotu bólu głowy (Ferrari *et al.*, 2001b; Pascual *et al.*, 2001; Plosker i McTavish, 1994). Stosowanie tryptanów jest przeciwwskazane u chorych ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, ciężkim upośledzeniem czynności wątroby lub nerek bądź migreną podstawną czy hemiplegiczną (Dodick *et al.*, 2004). Szacuje się, że odsetek chorych, u których nie można zastosować tej grupy leków, zwiększa się z 11% poniżej 40 lat do 34% po 60. roku życia (Lipton *et al.*, 2013). Z uwagi na powyższe konieczne jest poszukiwanie innych, skuteczniejszych oraz lepiej tolerowanych metod leczenia.

## CGRP

Peptyd związany z genem kalcytoniny (*calcitonin gene-related peptide*, CGRP) jest neuropeptydem składającym się z 37 aminokwasów, który został zidentyfikowany w 1982 roku (Amara *et al.*, 1982). Występuje on w dwóch izoformach: alfa i beta, różniących się od siebie trzema aminokwasami oraz lokalizacją. Izoforma alfa występuje zarówno w ośrodkowym, jak i obwodowym układzie nerwowym, natomiast izoforma beta – głównie w zakończeniach nerwowych w obrębie jelit (Mulderry *et al.*, 1988). CGRP jest najsilniejszą znaną substancją rozszerzającą naczynia (Brain *et al.*, 1985). Stymulacja włókien czuciowych nerwu trójdzielnego u zwierząt prowadziła do uwolnienia CGRP i rozszerzenia naczyń (Williamson *et al.*, 1997). Omawiany peptyd odgrywa istotną rolę w patofizjologii migreny, co mogą sugerować niżej wymienione przesłanki (Ho *et al.*, 2010). Po raz pierwszy na rolę CGRP wskazywało zwiększenie jego stężenia podczas napadów bólu głowy (Goadsby *et al.*, 1990). Ponadto dożylnie podanie CGRP wywołuje objawy migrenopodobne u chorych na migrenę, ale nie u zdrowych osób (Petersen *et al.*, 2005). Podanie tryptanów prowadzi do obniżenia podwyższonego stężenia CGRP wraz z ustąpieniem zarówno objawów bólowych, jak i towarzyszących (Goadsby i Edvinsson,

1993; Moskowitz, 1992; Stępień *et al.*, 2003). Na podstawie powyższych danych postawiono hipotezę, że blokowanie receptora CGRP może być skuteczne w leczeniu migreny (Edvinsson i Goadsby, 1990).

## ANTAGONIŚCI CGRP

Pierwszymi lekami skierowanymi przeciwko receptorowi CGRP byli jego antagoniści – zwani również gepantami. W odróżnieniu od tryptanów nie obkurczają one tętnic wieńcowych (Chan *et al.*, 2010).

Pierwszym badanym u chorych na migrenę antagonistą receptora CGRP był olcegepant (BIBN4096BS) (Doods *et al.*, 2000). Wykazywał się niezwykle wysokim powinowactwem i swoistością dla ludzkiego receptora CGRP (Doods *et al.*, 2000). Początek jego działania obserwowano już po 30 minutach od podania. W ciągu dwóch godzin w grupie leczonej olcegepantem napad zmniejszył się średnio u 60% chorych i było to istotnie częściej niż w grupie placebo (27%) (Olesen *et al.*, 2004). Odsetek chorych, u których uzyskano odpowiedź kliniczną, przekraczającą 60% jest porównywalny z tryptanami (Ferrari *et al.*, 2001b; Olesen *et al.*, 2004). Najczęściej występującymi objawami ubocznymi były: parestezje, nudności, suchość w ustach oraz zaburzenia widzenia. Powyższe objawy niepożądane odnotowano u 20% leczonych olcegepantem oraz 12% przyjmujących placebo (Olesen *et al.*, 2004). Warto podkreślić, że nie odnotowano objawów ubocznych ze strony układu sercowo-naczyniowego (Olesen *et al.*, 2004). Z uwagi na trudności w opracowaniu formy doustnej przerwano dalsze prace nad lekiem.

Pierwszym antagonistą receptora CGRP w postaci doustnej był telcagepant (MK-0974) (Ho *et al.*, 2008). Stosowany był w dawkach dobowych od 300 mg do 600 mg. Odsetek chorych uzyskujących zmniejszenie nasilenia dolegliwości wynosił od 67,5% do 68,1% i był wyższy od placebo (46,3%) oraz porównywalny z ryzatryptanem (69,5%) (Ferrari *et al.*, 2001a; Ho *et al.*, 2008). Tolerancja leku była lepsza od tryptanów i porównywalna z placebo (Ferrari *et al.*, 2001a; Ho *et al.*, 2008). Pomimo zachęcających wyników badanie fazy drugiej ukończono przed czasem z uwagi na istotnie podwyższone wartości transaminaz i wynikające z tego obawy dotyczące możliwego toksycznego działania leku na wątrobę (Ho *et al.*, 2014). Z podobnych przyczyn przerwane zostały prace nad innym, 100-krotnie silniejszym od telcagepantu, antagonistą receptora CGRP – MK-3207 (Hewitt *et al.*, 2011; Salvatore *et al.*, 2010). Antagonistą receptora CGRP różniącym się pod względem budowy chemicznej od telcagepantu oraz MK-3207 jest ubrogepant (Voss *et al.*, 2016). Podawany w dawce 100 mg okazał się skuteczniejszy od placebo. Ustąpienie bólu po dwóch godzinach od zastosowania leczenia odnotowano u 25,5% leczonych ubrogepantem oraz 8,9% przyjmujących placebo. Ubrogepant jest dobrze tolerowany, a profil działań niepożądanych (z wyjątkiem nudności oraz zawrotów głowy) jest podobny jak w grupie przyjmującej placebo.

Antagonista CGRP	Zmniejszenie nasilenia bólu po 2 godz. [% chorych (dawka mg) vs placebo]	Wolność od bólu po 2 godz. [% chorych (dawka mg) vs placebo]	Objawy uboczne	Stan badań nad lekiem
Olcegepant (Olesen <i>et al.</i> , 2004)	60% vs 27%*	29% vs 2%*	Parestezje, nudności, suchość w ustach oraz zaburzenia widzenia	Przerwano z uwagi na trudności w opracowaniu formy doustnej
Telcagepant (Ho <i>et al.</i> , 2008)	67,5% (600 mg), 68,1% (300 mg) vs 46,3%**	32,1% (600 mg), 45,8% (300 mg) vs 14,3%**	Podwyższone stężenie transaminaz	Przerwano z uwagi na ryzyko hepatotoksyczności
MK-3207 (Hewitt <i>et al.</i> , 2011)	52,5% (100 mg), 69% (200 mg) vs 36,1%**	23,7% (100 mg), 36,2% (200 mg) vs 9,8%**	Podwyższone stężenie transaminaz	Przerwano z uwagi na ryzyko hepatotoksyczności
Ubrogepant (Trugman <i>et al.</i> , 2018)	Brak danych	19,2% (50 mg), 21,2% (100 mg) vs 11,8%	Nudności, bezsenność oraz suchość w ustach	Pozytywne wyniki badań trzeciej fazy

\* Średni wynik dla wszystkich stosowanych dawek leku.  
\*\* Przedstawiono wyniki dla najsukuczniejszych badanych dawek leku.

Tab. 1. Antagoniści CGRP w leczeniu migreny

Nie odnotowano poważnych objawów ubocznych oraz istotnego zwiększenia enzymów wątrobowych (Voss *et al.*, 2016). Korzystne dane z fazy drugiej potwierdzono w badaniu fazy trzeciej – ACHIEVE I (Trugman *et al.*, 2018). Jego wyniki przedstawiono podczas tegorocznej konferencji Amerykańskiej Akademii Neurologii (American Academy of Neurology, AAN) (Trugman *et al.*, 2018). Odsetek chorych, u których napad migreny ustąpił po zastosowaniu 50 mg lub 100 mg ubrogepantu, był istotnie wyższy niż placebo (odpowiednio 19,2% i 21,2% versus 11,8%). Podobnie objawy towarzyszące bólowi ustępowały istotnie częściej w grupie przyjmującej ubrogepant (odpowiednio 38,6% i 37,7% versus 27,8%). Profil działań niepożądanych u leczonych ubrogepantem był podobny jak w grupie kontrolnej. Najczęściej występującymi objawami ubocznymi były nudności, bezsenność oraz suchość w ustach (Trugman *et al.*, 2018).

Pozytywne wyniki badań z zastosowaniem antagonistów potwierdziły, że blokowanie CGRP jest nowym i skutecznym postępowaniem w leczeniu migreny (Ho *et al.*, 2008; Trugman *et al.*, 2018). Dane na temat skuteczności, objawów ubocznych związanych ze stosowaniem oraz stanu badań nad antagonistami CGRP przedstawiono w tab. 1.

## PODSUMOWANIE

Chociaż tryptany nadal pozostają „złotym standardem” w leczeniu napadów migreny, to u co trzeciego chorego terapia ta nie przynosi spodziewanych korzyści (Ferrari *et al.*, 2001b; Pascual *et al.*, 2001; Silberstein, 2000). Ponadto u znacznego odsetka chorych nie może zostać zastosowana z uwagi na przeciwwskazania, głównie ze strony układu sercowo-naczyniowego (Dodick *et al.*, 2004; Lipton *et al.*, 2013). Nadzieją dla tych chorych jest pojawienie się antagonistów receptora CGRP. Potwierdzono ich skuteczność w leczeniu napadów migreny i jest ona porównywalna z tryptanami (Ferrari *et al.*, 2001a; Ho *et al.*,

2008; Trugman *et al.*, 2018). Z uwagi na brak naczynioskurczowego działania antagonistów mogą być one stosowane u chorych, u których przeciwwskazane są tryptany (Ho *et al.*, 2016). Wyniki badań ubrogepantu są obiecujące i oby potwierdziły się w praktyce klinicznej, poszerzając możliwości terapeutyczne w leczeniu napadów migreny.

### Konflikt interesów

Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

### Piśmiennictwo

- Amara SG, Jonas V, Rosenfeld MG *et al.*: Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature* 1982; 298: 240–244.
- Brain SD, Williams TJ, Tippins JR *et al.*: Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. *Nature* 1985; 313: 54–56.
- Chan KY, Edvinsson L, Eftekhari S *et al.*: Characterization of the calcitonin gene-related peptide receptor antagonist telcagepant (MK-0974) in human isolated coronary arteries. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 334: 746–752.
- Dodick D, Lipton RB, Martin V *et al.*; Triptan Cardiovascular Safety Expert Panel: Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache* 2004; 44: 414–425.
- Doods H, Hallermayer G, Wu D *et al.*: Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 420–423.
- Edvinsson L, Goadsby PJ: Extracerebral manifestations in migraine. A peptidergic involvement? *J Intern Med* 1990; 228: 299–304.
- Ferrari MD, Loder E, McCarroll KA *et al.*: Meta-analysis of rizatriptan efficacy in randomized controlled clinical trials. *Cephalalgia* 2001a; 21: 129–136.
- Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB *et al.*: Oral triptans (serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001b; 358: 1668–1675.
- Goadsby PJ, Edvinsson L: The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993; 33: 48–56.

- Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R: Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990; 28: 183–187.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211.
- Hewitt DJ, Aurora SK, Dodick DW et al.: Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist MK-3207 in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2011; 31: 712–722.
- Ho TW, Connor KM, Zhang Y et al.: Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology* 2014; 83: 958–966.
- Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ: CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 573–582.
- Ho TW, Ho AP, Ge YJ et al.: Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for prevention of headache in women with perimenstrual migraine. *Cephalalgia* 2016; 36: 148–161.
- Ho TW, Mannix LK, Fan X et al.; MK-0974 Protocol 004 study group: Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology* 2008; 70: 1304–1312.
- Lipton RB, Buse DC, Fanning KM et al.: Cardiovascular contraindications to triptans in the migraine population: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Cephalalgia* 2013; 33 (8 Suppl): 17–18.
- Moskowitz MA: Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 307–311.
- Mulderry PK, Ghatge MA, Spokes RA et al.: Differential expression of  $\alpha$ -CGRP and  $\beta$ -CGRP by primary sensory neurons and enteric autonomic neurons of the rat. *Neuroscience* 1988; 25: 195–205.
- Olesen J, Diener HC, Husstedt IW et al.; BIBN 4096 BS Clinical Proof of Concept Study Group: Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004; 350: 1104–1110.
- Pascual J, Muñoz R, Leira R: An open preference study with sumatriptan 50 mg and zolmitriptan 2.5 mg in 100 migraine patients. *Cephalalgia* 2001; 21: 680–684.
- Perry CM, Markham A: Sumatriptan. An updated review of its use in migraine. *Drugs* 1998; 55: 889–922.
- Petersen KA, Lassen LH, Birk S et al.: BIBN4096BS antagonizes human  $\alpha$ -calcitonin gene related peptide-induced headache and extracerebral artery dilatation. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 202–213.
- Plosker GL, McTavish D: Sumatriptan. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and cluster headache. *Drugs* 1994; 47: 622–651.
- Salvatore CA, Moore EL, Calamari A et al.: Pharmacological properties of MK-3207, a potent and orally active calcitonin gene-related peptide receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 333: 152–160.
- Silberstein SD: Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55: 754–762. Erratum in: *Neurology* 2000; 56: 142.
- Stępień A, Jagustyn P, Trafny EA et al.: Hamujący wpływ agonisty receptora serotoninowego 5HT<sub>1B/D</sub> rizatriptanu na stężenie peptydu zależnego od genu kalcitoniny w napadzie migreny. *Neurol Neurochir Pol* 2003; 37: 1013–1023.
- Trugman J, Finnegan M, Lipton R et al.: Efficacy, safety, and tolerability of ubrogepant for the acute treatment of migraine: results from a single attack phase II study, ACHIEVE I. AAN 2018 Emerging Science abstract 008. Available from: <https://www.aan.com/conferences-community/annual-meeting/abstracts-and-awards/emerging-science/>.
- Voss T, Lipton RB, Dodick DW et al.: A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2016; 36: 887–898.
- Williamson DJ, Hargreaves RJ, Hill RG et al.: Intravital microscope studies on the effects of neurokinin agonists and calcitonin gene-related peptide on dural vessel diameter in the anaesthetized rat. *Cephalalgia* 1997; 17: 518–524.